

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН Барбараш Ольги Леонидовны на диссертационную работу Фальковской Аллы Юрьевны «Резистентная и контролируемая артериальные гипертонии, ассоциированные с сахарным диабетом 2 типа: оптимальная стратегия обследования и лечения на основе использования современных медицинских технологий», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология.

Актуальность темы и связь её с планами развития медицинской науки и здравоохранения. Актуальность диссертационной работы сомнений не вызывает, поскольку в современном мире артериальная гипертония (АГ) и сахарный диабет 2-го типа характеризуются достаточно широкой распространённостью, неуклонными темпами роста и отсутствием адекватного контроля, что представляет собой глобальную медико-экономическую проблему. Несмотря на широкий спектр антигипертензивных средств, затраты на лечение осложнений артериальной гипертонии в виде инфарктов, инсультов, сердечной и почечной недостаточности исчисляются миллиардами рублей. Сердечно-сосудистые осложнения преобладают и в структуре осложнений сахарного диабета. Особо неблагоприятен прогноз у больных резистентной артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, что во многом обусловлено синергичным влиянием обоих заболеваний на сосуды микро- и макроциркуляторного русла. Тем не менее, механизмы ускоренного сосудистого повреждения и поражения органов мишеней у данной категории больных остаются недостаточно изученными.

Одной из причин частого сочетания артериальной гипертонии и сахарного диабета 2-го типа, а также развития резистентности к антигипертензивной терапии служит вегетативный дисбаланс с преобладанием симпатических влияний. Патофизиологическая роль

симпатической нервной системы в патогенезе АГ хорошо известна, и разработка методов подавления ее активности имеет достаточно длительную историю, начиная с проведения хирургической симпатэктомии. Широкого распространения хирургические методы не получили вследствие значительного количества побочных эффектов, однако они стали основой для формирования концепции, согласно которой снижение активности симпатических нервов почек является патофизиологически обоснованным методом лечения АГ. Совершенствование катетерных методик позволило проводить эндоваскулярную ренальную денервацию, и первые исследования с использованием этой методики продемонстрировали выраженное и длительно сохраняющееся снижение уровней артериального давления (АД). Результаты последующих исследований были неоднозначны, в некоторых из них не была подтверждена значимая гипотензивная эффективность процедуры, что свидетельствовало о необходимости совершенствования технологических подходов к ее проведению. Не менее очевидной была необходимость углубленного изучения патофизиологических механизмов антигипертензивного действия процедуры и выявления предикторов вмешательства.

Согласно данным литературы, исследование 20 аутопсий выявило в общей сложности 10 329 нервов, окружающих различные сегменты почечных артерий и показало, что расстояние периартериальных нервов от просвета артерии было наименьшим в более дистальных сегментах. На основе этих результатов была разработана методика проведения дистальной ренальной денервации, показавшей значительно более высокую антигипертензивную эффективность.

Проблема определения механизмов действия современных высокотехнологичных вмешательств и предикторов их эффективности остается значительно более сложной. В наибольшей степени это касается пациентов с резистентной АГ и сопутствующим сахарным диабетом, также ассоциированным с симпатической гиперактивацией. Сообщения,

посвященные изучению использования ренальной денервации для лечения больных с АГ в сочетании с сахарным диабетом, носят единичный характер и не затрагивают вопросов, касающихся динамики органов мишеней во взаимосвязи с изменениями комплекса биомаркерных показателей. Остаются открытыми вопросы безопасности выполнения у больных резистентной АГ в сочетании с сахарным диабетом дистальной методики ренальной денервации, которая вследствие технических особенностей может повышать риск контраст-индуцированной нефропатии, а выраженное снижение АД способно негативно отразиться на перфузии почек. Специальные исследования, посвященные изучению этой проблемы, до настоящего времени практически отсутствуют, в связи с этим тема диссертационной работы А.Ю.Фальковской является актуальной.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Результаты выполненного исследования несомненно имеют научную новизну. Автором впервые подробно описаны особенности органных и сосудистых изменений у пациентов с резистентной и рефрактерной АГ в сочетании с сахарным диабетом, дана подробная характеристика нейро-гуморальных и иммуновоспалительных показателей, тесно коррелирующих с патологическими изменениями органов мишеней у пациентов с этими заболеваниями.

Приоритетными в научном отношении являются результаты, полученные при изучении эффективности современных медицинских технологий для лечения пациентов с этими заболеваниями. Автором впервые исследован комплекс плейотропных эффектов ренальной денервации у больных резистентной АГ, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. Так, изучено влияние ренальной денервации на состояния органов-мишеней (сосудов, сердца, почек, головного мозга), метаболические и нейрогормональные показатели, маркеры воспаления и фиброза. Особенно

важно при этом отметить, что уменьшение массы миокарда у больных резистентной АГ, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, после ренальной денервации в меньшей степени коррелировало с динамикой АД и в большей степени зависело от изменений уровней провоспалительных цитокинов, показателей нейроэндокринного и вегетативного статуса, а также водно-солевого обмена. Глубокий анализ полученных данных позволил автору сформулировать новую научную концепцию, согласно которой гормонально-метаболические и иммуновоспалительные факторы оказывают существенное самостоятельное влияние на процессы формирования патологических изменений органов мишеней и в значительной степени определяют степень выраженности их положительной динамики под влиянием ренальной денервации. Диссертантом убедительно показаны преимущества проведения ренальной денервации в дистальных отделах почечных артерий. Это выразилось в более выраженном снижении уровней АД без ухудшения функции почек. Несомненной научной новизной обладают данные, показывающие, что у больных с рефрактерной АГ, характеризующейся невозможностью контроля АД на фоне терапии пятью антигипертензивными средствами, включая антагонисты минералокортикоидных рецепторов, метаболические нарушения и эндотелиальная дисфункция более выражены, а степень снижения АД после ренальной денервации более значительна, чем у пациентов с неконтролируемой резистентной АГ.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов по диссертации. Диссертационное исследование выполнено на значительном клиническом материале, включающем данные 333 больных АГ, в том числе 170 пациентов с сочетанием АГ и сахарного диабета 2-го типа, что достаточно для решения поставленных задач. В работе применён обширный комплекс современных лабораторно-инструментальных обследований, позволивший адекватно оценивать структурно-

функциональное состояние органов-мишеней и исследовать возможные патогенетические взаимосвязи. Методы статистического анализа использованы корректно. Всё это в совокупности свидетельствует о высокой достоверности результатов исследования.

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов.

Полученные новые данные, касающиеся особенностей клинического течения различных форм АГ у больных сахарным диабетом 2-го типа, закономерностей формирования поражения органов-мишеней, а также возможностей их коррекции эндоваскулярным воздействием на компоненты симпатической нервной системы дополняют научные знания по исследуемой проблеме и имеют существенное значение для медицинской науки и практического здравоохранения. Безусловно, значимы новые данные о механизмах реализации антигипертензивного, органопротективного и комплекса плейотропных эффекта ренальной денервации, а также разработанный автором алгоритм обследования больных резистентной АГ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и модель прогнозирования эффективности ренальной денервации.

Содержание диссертации, ее завершенность, публикации автора в научной печати

Диссертационная работа Фальковской А.Ю. построена по классическому типу, содержит 395 страниц машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 78 таблиц и 78 рисунков, наглядно отражающих результаты исследования. Построение на главы корректное, логичное и последовательны.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы исследования, четко сформулирована цель, представлены задачи для ее реализации и положения, выносимые на защиту, отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Обзор литературы в достаточной мере охватывает различные аспекты изучаемой темы. Резюмируя приведенные данные, автор подчеркивает, что, несмотря на достаточное количество исследований, характеризующих фенотипы пациентов с АГ и сахарным диабетом, механизмы взаимного отягощений, подходы к диагностике и лечению, сохраняется ряд вопросов. Автором аргументированно показана необходимость проведения данного исследования.

Во 2-й главе описаны материалы и методы, сформулирован дизайн исследования. Представлена характеристика 333 больных АГ, дана характеристика изучаемых групп; подробно описаны подходы к диагностике и лечению.

Результаты собственных исследований представлены в трех главах и представляют детальное описание полученных автором собственных данных, выявленных взаимосвязей и тенденций. Материал изложен последовательно, понятно и хорошо воспринимается при чтении. Каждая глава заканчивается промежуточным резюме, облегчающим восприятие материала. Так, в главе 3 анализируются клинико-патофизиологические особенности резистентной и контролируемой АГ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, дано сравнение двух фенотипов резистентной АГ: неконтролируемой резистентной АГ и рефрактерной АГ. В главе 4 изучены закономерности поражений органов-мишеней у больных резистентной АГ, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. В главе 5 изложены различные аспекты ренальной денервации по данным 2 лет наблюдения в отношении уровня АД, поражения органов-мишеней и комплекса лабораторных показателей, проведено сравнение стандартной и дистальной методик вмешательства, а также сопоставлена эффективность ренальной денервации при

неконтролируемой резистентной АГ и рефрактерной АГ. Кроме того, в главе 5 автор приводит анализ факторов, связанных с реализацией лечебного действия вмешательства и выявляет предикторы её эффективности.

Обсуждение и заключение служат логическим завершением работы и позволяют сделать корректные выводы и практические рекомендации для применения в кардиологических, терапевтических и эндокринологических лечебных учреждениях. Стиль написания диссертации соответствует научному, отличается обобщённостью и логичностью суждений. Автореферат представлен на 50 страницах машинописного текста, в полной мере отражает суть работы, содержит основные положения работы.

Результаты работы опубликованы в 19 статьях в отечественных и зарубежных журналах и были представлены на Российских и зарубежных конференциях и съездах.

В целом оценка работы положительная, принципиальных замечаний нет. В качестве дискуссии считаю возможным задать автору ряд вопросов:

1. У половины пациентов, подвергшихся ренальной денервации в процессе длительного наблюдения зарегистрировано снижение скорости клубочковой фильтрации. Является ли это отражением закономерного процесса у пациентов с АГ? Какие возможные способы профилактики этого патологического феномена?
2. Описывая фенотипы различных вариантов течения АГ (3 глава) автор приходит к выводу о существовании определенных «портретов» пациентов с АГ, в том числе в сочетании с СД. Однако описываемые группы имеют достоверные различия по возрасту пациентов. Метод нивелирования возрастных различий применен лишь при некоторых анализируемых закономерностях (например, при оценке степени поражения головного мозга). Насколько по мнению автора велико влияния возрастного фактора на особенности формирования фенотипа АГ?
3. В диссертационном исследовании сделан акцент в большей степени

на оценке эффективности ренальной денервации. Вместе с тем в «тени» остались возможности медикаментозного управления с позиции сахарного диабета. Каково мнение автора о потенциальных эффектах ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на изучаемые патофизиологические феномены. Существуют ли данные о сочетании эндоваскулярных методов лечения АГ у пациентов с сахарным диабетом и использовании глифлозинов?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа А.Ю.Фальковской «Резистентная и контролируемая артериальные гипертонии, ассоциированные с сахарным диабетом 2 типа: оптимальная стратегия обследования и лечения на основе использования современных медицинских технологий», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема оптимизации диагностики и высокотехнологичного лечения больных резистентной артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа.

Диссертационная работа полностью соответствует паспорту специальности «кардиология» (14.01.05), пунктам 5 «Заболевания (патология) артериального и венозного русла. Артериальная гипертония» и 13 «Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией».

По своей актуальности проблемы, объему материала, достаточно высокому методическому уровню, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа Фальковской Аллы Юрьевны соответствует п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление «Положения о порядке присуждения ученых степеней»,

утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (ред. от 01.10.2018 г. № 1168)), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент:

Директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН



Барбараш Ольга Леонидовна

Подпись директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Барбараш О.Л. - заверяю



Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», кандидат медицинских наук



Казачек Яна Владимировна

«вт» декабрь 2021г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г.Кемерово, Сосновый бульвар, 6, телефон: +7 (3842) 643308, e-mail: reception@kemcardio.ru, сайт: kemcardio.ru